

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Estring 7,5 microgrammi/24 ore, dispositivo vaginale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni anello vaginale contiene:

Estradiolo emiidrato 2,0 mg, pari a 1,94 mg di estradiolo.

Ogni anello rilascia in media 7,5 microgrammi di estradiolo nelle 24 ore, per un periodo di 90 giorni.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispositivo vaginale

Anello leggermente opaco, in elastomero di silicone, con un nucleo biancastro che contiene la riserva di estradiolo emiidrato. Le dimensioni del prodotto sono: diametro esterno: 55 mm; diametro trasversale: 9 mm; diametro del nucleo: 2 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della vaginite atrofica (causata dalla carenza di estrogeni) nelle donne in post-menopausa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dispositivo vaginale Estring è un prodotto a base di solo estrogeno per uso vaginale.

Pazienti adulte e anziane (età \geq 65 anni)

Un anello da inserire nel terzo superiore della vagina. Una volta inserito viene tenuto in vagina continuativamente per 90 giorni e sostituito con un nuovo anello secondo le esigenze. Per l'avvio e la prosecuzione del trattamento dei sintomi della post-menopausa si deve utilizzare la dose minima efficace per il periodo più breve possibile (vedere anche paragrafo 4.4). La durata massima raccomandata per la terapia continuativa è due anni.

La terapia può avere inizio in qualunque momento nelle donne con amenorrea consolidata o che presentino lunghi intervalli tra cicli spontanei. Le pazienti che vogliono passare da una preparazione sequenziale ciclica o continua a Estring devono completare il ciclo fino al verificarsi di un episodio di emorragia da interruzione, e

successivamente passare al dispositivo vaginale Estring. Le pazienti che assumono una preparazione continua combinata possono iniziare la terapia in qualunque momento.

Per i prodotti a base di estrogeni per uso vaginale nei quali l'esposizione sistemica all'estrogeno rimane nell'intervallo di normalità post-menopausa (dispositivo vaginale Estring), non si raccomanda di aggiungere un progestinico (vedere anche paragrafo 4.4).

Come inserire Estring in vagina

- Scegliere una posizione comoda.-
- Con una mano divaricare le pliche cutanee attorno alla vagina.
- Con l'altra mano comprimere l'anello facendogli assumere una forma ovale.
- Spingere l'anello il più possibile all'interno della vagina, in alto e all'indietro, verso la zona lombare.

Come estrarre Estring

- Scegliere una posizione comoda.
- Inserire un dito in vagina e agganciare l'anello.
- Estrarre delicatamente l'anello tirandolo verso il basso e in avanti.

Il foglio illustrativo incluso in ogni confezione fornisce istruzioni complete su come rimuovere e reinserire il dispositivo.

Popolazione pediatrica

L'uso del dispositivo vaginale Estring non è raccomandato nella popolazione pediatrica.

4.3 Controindicazioni

- Cancro della mammella accertato, pregresso o sospetto;
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti (es. cancro endometriale) accertati o sospetti;
- Sanguinamento genitale non diagnosticato;
- Iperplasia dell'endometrio non trattata;
- Tromboembolismo venoso pregresso o in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- Disturbi trombofilici accertati (es. deficit di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4);
- Malattia tromboembolica arteriosa (es. angina, infarto miocardico) recente o attiva;
- Epatopatia acuta, o anamnesi positiva per epatopatia fino a quando i test di funzione epatica non tornano alla normalità;
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Porfiria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nell'ambito del trattamento dei sintomi della post-menopausa, la terapia ormonale sostitutiva (TOS) deve essere avviata solo per i sintomi che incidono negativamente sulla qualità della vita. In ogni caso, almeno una volta all'anno si deve effettuare un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici, proseguendo la TOS solo fino a quando i benefici superano i rischi.

Le evidenze sui rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa prematura sono limitate. Tuttavia, a causa del basso rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto tra rischi e benefici può essere più favorevole per queste donne rispetto a quelle più anziane.

Esame clinico/follow-up

Prima di assumere la terapia ormonale sostitutiva (e a intervalli regolari successivamente), ogni donna deve essere valutata attraverso la raccolta dell'anamnesi personale e familiare. L'esame obiettivo sarà effettuato sulla base dell'anamnesi e delle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e delle avvertenze (vedere paragrafo 4.4) per questo prodotto. Durante la valutazione di ogni singola donna, si procederà all'esame obiettivo mammario e pelvico dove clinicamente indicato e non come procedura di routine. Le donne devono essere incoraggiate a partecipare ai programmi di screening a livello nazionale per il cancro della cervice (citologia cervicale) e per il cancro della mammella (mammografia) secondo quanto previsto per la loro fascia di età. Si devono inoltre incoraggiare le donne a conoscere il proprio seno, consigliando loro di riferire al medico o all'infermiera la comparsa di qualsiasi modificazione.

Alcune donne possono non essere idonee al trattamento con il dispositivo vaginale Estring, in particolare quelle con una vagina corta e stretta a causa di un precedente intervento chirurgico o per effetto dell'atrofia vaginale, oppure quelle con un prolasso utero-vaginale di grado tale da impedire il mantenimento in posizione dell'anello.

Inoltre, si dovrebbe effettuare un esame approfondito in ogni donna che presenti segni o sintomi quali perdite vaginali anomale, fastidio vaginale, o sanguinamento vaginale di qualsiasi tipo, per escludere ulcere, infezioni o vaginite atrofica non responsiva. Segni d'irritazione di scarso rilievo sono spesso transitori.

Se una donna percepisce un fastidio persistente o intenso per la presenza dell'anello, o un'eccessiva mobilità dell'anello, si deve interrompere il trattamento. Anche nelle pazienti con segni di ulcera o infiammazione grave causate da vaginite atrofica non responsiva si deve interrompere il trattamento.

Ci sono state rare segnalazioni di aderenza dell'anello vaginale alla parete vaginale, rendendo difficoltosa la rimozione dell'anello. In alcuni casi è stata necessaria la rimozione chirurgica dell'anello vaginale.

Le pazienti con infezione vaginale devono essere adeguatamente trattate. In presenza di una terapia sistemica, il trattamento con il dispositivo vaginale Estring può proseguire senza interruzione. Tuttavia, durante l'impiego di altre preparazioni vaginali si deve prendere in esame la rimozione di Estring.

Si sono verificati casi di fuoriuscita e di spostamento dell'anello, di solito durante la defecazione. Perciò se la donna soffre di stipsi deve rimuovere l'anello prima di defecare. Possono esserci anche altre situazioni nelle quali alcune donne desiderano rimuovere l'anello, per esempio prima dei rapporti sessuali.

Le pazienti in trattamento a lungo termine con corticosteroidi o quelle affette da malattie che alterano l'integrità cutanea, come la malattia di Cushing, potrebbero non essere idonee al trattamento per la possibile presenza di un'atrofia vaginale non responsiva alla terapia estrogenica.

Il profilo farmacocinetico di Estring mostra che l'assorbimento sistemico di estradiolo è basso (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, trattandosi di un prodotto per la TOS, è necessario tenere presente quanto segue, soprattutto in caso di uso a lungo termine o ripetuto del prodotto.

Condizioni che necessitano di una supervisione

La paziente dovrebbe essere sottoposta a un'attenta supervisione qualora una qualunque delle seguenti condizioni sia in atto, si sia verificata in passato e/o sia peggiorata durante una gravidanza o un trattamento ormonale precedente. Si deve tenere conto del fatto che durante il trattamento con Estring le seguenti condizioni possono ricomparire o aggravarsi, in particolare:

- leiomioma (fibromi uterini) o endometriosi;
- fattori di rischio per disturbi tromboembolici (vedere sotto);
- fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, es. cancro della mammella in una parente di 1° grado;
- ipertensione;
- disturbi epatici (es. adenoma epatico);
- diabete mellito con o senza interessamento vascolare;
- colelitiasi;
- emicrania o (grave) cefalea;
- lupus eritematoso sistemico;
- anamnesi positiva per iperplasia dell'endometrio (vedere sotto);
- epilessia;
- asma;
- otosclerosi

Il profilo farmacocinetico di Estring mostra che, durante il trattamento, l'assorbimento sistemico di estradiolo è molto limitato (vedere paragrafo 5.2). Per questo motivo la ricomparsa o il peggioramento delle suddette condizioni è meno probabile che con il trattamento estrogenico per via sistemica.

Motivi per la sospensione immediata della terapia

Si deve sospendere la terapia qualora si scopra una controindicazione, e nelle seguenti situazioni:

- ittero o peggioramento della funzionalità epatica;
- incremento significativo della pressione arteriosa;
- comparsa ex novo di cefalea di tipo emicranico;

- gravidanza.

Iperplasia e carcinoma dell'endometrio

Prima di iniziare il trattamento con Estring, le donne con utero integro e sanguinamento anomalo di eziologia non nota o le donne con utero integro trattate in precedenza con estrogeni non contrastati devono essere esaminate con particolare attenzione per escludere una iperstimolazione/trasformazione maligna dell'endometrio.

Nelle donne con utero integro, il rischio di iperplasia e di carcinoma dell'endometrio è aumentato con la somministrazione di soli estrogeni per periodi prolungati.

Per i prodotti a base di estrogeni per uso vaginale nei quali l'esposizione sistemica all'estrogeno rimane nell'intervallo di normalità post-menopausa (dispositivo vaginale Estring), non si raccomanda di aggiungere un progestinico.

Come regola generale, non si deve prescrivere la terapia estrogenica sostitutiva per più di un anno senza eseguire un altro esame obiettivo, comprensivo della visita ginecologica.

Non è certa la sicurezza endometriale della somministrazione locale ripetuta o a lungo termine (più di un anno) di estrogeni a livello vaginale. Il trattamento, se ripetuto, deve quindi essere riesaminato almeno una volta l'anno, tenendo conto in modo particolare di ogni sintomo di iperplasia o carcinoma dell'endometrio.

Si deve avvisare la donna della necessità di rivolgersi al medico in caso di sanguinamento o perdite durante il trattamento con Estring. Se in qualunque fase del trattamento compare un sanguinamento o una perdita, la causa deve essere indagata, effettuando eventualmente una biopsia dell'endometrio per escludere un cancro dello stesso.

La stimolazione con estrogeni non contrastati può comportare la trasformazione pre-maligna o maligna dei foci residui di endometriosi. Si consiglia quindi prudenza nell'utilizzare questo prodotto in donne isterectomizzate per la presenza di endometriosi, soprattutto se è nota la presenza di endometriosi residua.

I seguenti rischi sono stati associati a TOS sistemica e si applicano in misura minore ai prodotti a base di estrogeni per uso vaginale, nei quali l'esposizione sistemica agli estrogeni rimane nell'intervallo di normalità post-menopausa. Tuttavia, dovrebbero essere considerati in caso di uso prolungato o ripetuto di questo prodotto.

Cancro della mammella

Evidenze complessive indicano un aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne che assumono una TOS sistemica con una combinazione estro-progestinica e possibilmente anche con soli estrogeni, e questo dipende dalla durata della TOS.

Il maggior rischio si manifesta dopo pochi anni di utilizzo, ma torna ai livelli di base entro pochi (al massimo cinque) anni dall'interruzione del trattamento.

Cancro dell'ovaio

Il cancro dell'ovaio è molto più raro di quello della mammella. Evidenze epidemiologiche da una vasta meta-analisi suggeriscono un rischio leggermente maggiore nelle donne che assumono una TOS sistemica a base di soli estrogeni, che si manifesta entro 5 anni dall'uso e diminuisce nel tempo dopo l'interruzione del trattamento.

Tromboembolia venosa

Alla TOS sistemica si associa un rischio pari a 1,3-3 volte di sviluppare una tromboembolia venosa (TEV), cioè una trombosi venosa profonda o un'embolia polmonare. La comparsa di un simile evento è più probabile nel primo anno di TOS rispetto agli anni successivi (vedere paragrafo 4.8).

Le pazienti con una nota condizione di trombofilia sono più a rischio di TEV e la TOS può fare aumentare ulteriormente questo rischio. La TOS è quindi controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).

I fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV includono: uso di estrogeni, età più avanzata, intervento chirurgico importante, immobilizzazione prolungata, obesità (IMC >30 kg/m²), gravidanza/periodo postpartum, lupus eritematoso sistemico (LES) e cancro. Non esiste un consenso sul possibile ruolo delle vene varicose nella TEV.

Come in tutte le pazienti, durante il periodo postoperatorio, devono essere considerate misure di profilassi per evitare una TEV dopo un intervento. Nel caso in cui dopo un intervento chirurgico elettivo debba seguire un periodo d'immobilizzazione prolungata, si raccomanda un'interruzione temporanea della TOS 4-6 settimane prima dell'intervento. Il trattamento non potrà riprendere prima che la donna abbia recuperato la completa mobilità.

Nelle donne con anamnesi personale negativa di TEV, ma con un parente di primo grado con un evento trombotico in giovane età, può essere proposto uno screening dopo averne valutato attentamente i limiti (lo screening rileva solo una parte dei deficit trombofilici).

Se viene identificato un deficit trombofilico che segrega con la trombosi nei membri di una famiglia, o se il difetto è 'grave' (es. deficit di antitrombina, di proteina S, di proteina C, o una combinazione di carenze) la TOS è controindicata.

Le donne già in trattamento cronico con anticoagulanti richiedono un'accurata valutazione del rapporto rischio-beneficio della TOS.

Se la TEV si sviluppa dopo l'inizio della terapia, il farmaco deve essere sospeso. Le pazienti devono essere avvertite di contattare immediatamente il medico qualora

riconoscessero un sintomo potenzialmente tromboembolico (es. un arto inferiore gonfio e dolente, improvviso dolore toracico, dispnea).

Malattia coronarica (MC)

A base di estrogeni

I risultati degli studi randomizzati e controllati non hanno riportato alcun incremento del rischio di MC nelle donne isterectomizzate in trattamento sistemico con soli estrogeni.

Ictus ischemico

La terapia sistemica a base di soli estrogeni è associata a un aumento del rischio di ictus ischemico fino a un massimo di 1,5 volte. Il rischio relativo non si modifica con l'età o con il tempo trascorso dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio di base dipende in gran parte dall'età, nelle donne che fanno uso della TOS il rischio complessivo di ictus aumenterà con l'avanzare dell'età (vedere paragrafo 4.8).

Altre condizioni

Poiché l'assunzione di estrogeni può causare ritenzione di liquidi, è opportuno tenere sotto attento controllo le pazienti con disfunzione renale o cardiaca.

I prodotti contenenti estrogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema, in particolare nelle donne con angioedema ereditario.

Le donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite attentamente durante la terapia estrogenica o ormonale sostitutiva, poiché in questa condizione sono stati riportati rari casi di importanti aumenti dei trigliceridi plasmatici e conseguente pancreatite in seguito alla terapia estrogenica.

Non si conosce la correlazione tra ipertrigliceridemia preesistente e terapia estrogenica locale a basso dosaggio a livello vaginale.

Gli estrogeni aumentano i livelli di tireoglobulina (TG), con conseguente aumento dell'ormone tiroideo totale circolante, misurato come iodio legato alle proteine (PBI, protein-bound iodine), dei livelli di T4 (su colonna o con dosaggio radioimmunologico) o di T3 (con dosaggio radioimmunologico). La captazione su resina di T3 risulta ridotta, rispecchiando gli elevati livelli di TG. Le concentrazioni delle frazioni libere di T4 e T3 non risultano modificate. Altre proteine leganti, come la globulina legante i corticosteroidi (CBG, corticoid binding globulin) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG, sex-hormone-binding globulin), possono presentare livelli sierici elevati e determinare un aumento rispettivamente dei corticosteroidi e degli steroidi sessuali circolanti. Le concentrazioni degli ormoni liberi o biologicamente attivi non risultano modificate, mentre altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (substrato dell'angiotensinogeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

Il ridotto assorbimento sistemico di estradiolo, in seguito a somministrazione vaginale (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche), può avere effetti meno pronunciati sulle proteine plasmatiche trasportatrici rispetto agli ormoni somministrati per via orale.

L'impiego della TOS non migliora la funzione cognitiva. Esistono alcune evidenze di aumento del rischio di probabile demenza in donne che iniziano a utilizzare una TOS combinata continua o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni.

In rari casi, dopo l'uso di sostanze ormonali come quelle contenute in Estrin, sono stati osservati tumori epatici benigni, e ancora più raramente maligni, che hanno determinato, in casi isolati, emorragie intraddominali potenzialmente fatali. In presenza di gravi disturbi nella zona superiore dell'addome, di ingrossamento del fegato o segni di emorragia intraddominale, nella diagnosi differenziale si deve prendere in considerazione il tumore epatico.

Alle donne potenzialmente fertili deve essere consigliato di attenersi a metodi contraccettivi non ormonali.

Il fabbisogno d'insulina o di antidiabetici orali può variare, per un effetto sulla tolleranza al glucosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poiché l'estrogeno è somministrato per via intravaginale e a causa del rilascio di livelli ridotti, è improbabile che si verifichino interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti col dispositivo vaginale Estrin.

Tuttavia, il medico che lo prescrive deve sapere che il metabolismo degli estrogeni può essere potenziato dall'uso concomitante di sostanze come alcuni anticonvulsivanti (es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) e antiinfettivi (es. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) che sono induttori degli enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci, in particolare gli enzimi del citocromo P450. Con la somministrazione vaginale, l'effetto di primo passaggio nel fegato viene evitato e, pertanto, gli estrogeni applicati per via vaginale potrebbero essere meno influenzati dagli induttori enzimatici rispetto agli ormoni orali.

Ritonavir e nelfinavir, sebbene siano noti come potenti inibitori, si comportano viceversa come induttori quando usati in concomitanza con gli ormoni steroidei. Preparazioni di erboristeria a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono indurre il metabolismo degli estrogeni.

Dal punto di vista clinico, un aumentato metabolismo degli estrogeni può determinare una riduzione degli effetti clinici e variazioni nel profilo dei sanguinamenti uterini.

Quando si utilizzano altre preparazioni vaginali, si deve prendere in esame la rimozione del dispositivo vaginale Estrin (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Estring non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile. Se durante il trattamento con Estring dispositivo vaginale si verifica una gravidanza, il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici condotti finora e relativi all'esposizione accidentale del feto agli estrogeni, indicano l'assenza di effetti teratogeni o fetotossici.

Allattamento

Estring non può essere usato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Estring non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Vedere anche paragrafo 4.4.

Le reazioni avverse dovute a terapia locale con Estring e riportate negli studi clinici su Estring con una frequenza di almeno 1/1.000, o segnalate nell'esperienza post-marketing, sono di seguito elencate:

Classificazione per sistemi e organi	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune 1/1.000, <1/100	Rara ≥1/10.000, <1/1.000
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie urinarie, infezione della vagina		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, dolore nei quadrati addominali inferiori, disturbi addominali, disturbi anorettali		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito generalizzato, iperidrosi		
Patologie renali e urinarie	Disturbi vescicali		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disturbi vulvovaginali, prurito genitale		Erosione della vagina [#] /Ulcerazione della vagina [#] , Aderenza vaginale [#]

--	--	--	--

esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state associate a terapia estrogenica orale e/o transdermica:

Classificazione per sistemi e organi	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100
Infezioni ed infestazioni		Vaginite, inclusa la candidiasi della vagina
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Depressione	Modificazioni della libido, disturbi dell'umore
Patologie del sistema nervoso		Capogiri, cefalea, emicrania, ansia
Patologie dell'occhio		Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie vascolari		Trombosi venosa, embolia polmonare
Patologie gastrointestinali		Nausea, stomaco gonfio, dolore addominale
Patologie epatobiliari		Malattia della colecisti
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	Cloasma/melasma, irsutismo, prurito, eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgie, crampi alle gambe	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Sanguinamento uterino anomalo (metrorragia da interruzione/perdite intermestruali), dolore mammario, indolenzimento mammario, aumento di volume mammario, secrezione mammaria, leucorrea	Flusso mestruale alterato, ectropion e secrezione della cervice alterati
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema
Esami diagnostici	Alterazioni del peso (aumento o calo ponderale), trigliceridi aumentati	

Effetti di classe associati alla TOS sistemica

I seguenti rischi sono stati associati a TOS sistemica e si applicano in misura minore ai prodotti a base di estrogeni per uso vaginale, nei quali l'esposizione sistemica agli estrogeni rimane nell'intervallo di normalità post-menopausa

Rischio di cancro della mammella

- Nelle donne che assumono una terapia estro-progestinica combinata per più di 5 anni è stato segnalato che il rischio di diagnosi di cancro della mammella aumenta fino a raddoppiare.
- L'incremento del rischio nelle utilizzatrici di terapie a base di soli estrogeni è nettamente inferiore a quello osservato nelle utilizzatrici di combinazioni estro-progestiniche.
- Il livello di rischio dipende dalla durata d'uso (vedere paragrafo 4.4).
- Vengono riportati i risultati del più ampio studio randomizzato controllato con placebo (studio WHI) mai effettuato e del più ampio studio epidemiologico (MWS).

Million Women Study (Studio su un milione di donne): rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Casi aggiuntivi per 1000 non utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni*	Rischio relativo e IC al 95% #	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (IC al 95%)
TOS a base di soli estrogeni			
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)

* Dato tratto dalla frequenza d'incidenza di base nei Paesi sviluppati

Rischio relativo complessivo. Il rischio relativo non è costante, ma aumenta con l'aumentare della durata d'uso.

Nota: poiché l'incidenza di fondo del cancro della mammella è differente nei diversi Paesi dell'UE, anche il numero di casi aggiuntivi cambierà proporzionalmente.

Studi WHI USA: rischio aggiuntivo di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel gruppo placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo e IC al 95%	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (IC al 95%)
Soli estrogeni (CEE)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0) *

*Studio WHI in donne senza utero, che non ha mostrato un incremento del rischio di cancro della mammella

Cancro dell'ovaio

L'uso della TOS sistemica è stato associato a un lieve incremento del rischio di diagnosi di cancro dell'ovaio (vedere paragrafo 4.4).

Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riportato un incremento del rischio di cancro dell'ovaio nelle donne durante l'utilizzo della TOS sistemica rispetto alle donne che non hanno mai utilizzato la TOS (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni che assumono 5 anni di TOS, ciò ha dato luogo a circa 1 caso aggiuntivo ogni 2000 utenti. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54

anni che non assumono la TOS, circa 2 donne su 2000 riceveranno una diagnosi di cancro dell'ovaio in un periodo di 5 anni.

Rischio di tromboembolia venosa

Alla TOS sistemica è associato un incremento di 1,3-3 volte del rischio relativo di sviluppare una tromboembolia venosa (TEV), cioè una trombosi venosa profonda o un'embolia polmonare. La comparsa di un simile evento è più probabile nel primo anno di utilizzo della terapia ormonale (vedere paragrafo 4.4). Vengono presentati i risultati degli studi WHI:

Studi WHI: rischio aggiuntivo di TEV nell'arco di 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel gruppo placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo e IC al 95%	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS
Soli estrogeni per via orale*			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)

* Studio in donne senza utero

Rischio di malattia coronarica

Il rischio di malattia coronarica è leggermente aumentato nelle utilizzatrici di TOS con combinazioni estro-progestiniche e con età superiore ai 60 anni (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di ictus ischemico

L'uso di TOS sistemica è associato a un incremento del rischio relativo di ictus ischemico che può arrivare fino a 1,5 volte. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'utilizzo della TOS.

Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata d'uso. Tuttavia, poiché il rischio di base è in grande misura dipendente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che fanno uso della TOS aumenterà con l'avanzare dell'età (vedere paragrafo 4.4).

Studi WHI combinati: rischio aggiuntivo di ictus ischemico* nell'arco di 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel gruppo placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo e IC al 95%	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

* Non è stata fatta una distinzione fra ictus ischemico ed emorragico.

Altre reazioni avverse sono state segnalate in associazione al trattamento sistemico con estro-progestinici.

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare.
- Probabile demenza oltre i 65 anni (vedere paragrafo 4.4).
- Malattia della colecisti.

Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Estring è destinato all'uso vaginale e il dosaggio dell'estradiolo è molto basso. Il sovradosaggio è quindi improbabile, ma se si verifica, il trattamento è sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: estrogeni naturali e semisintetici, non associati.
Codice ATC: G03C A03

Trattamento dei sintomi da carenza di estrogeni vaginali: gli estrogeni applicati per via vaginale alleviano i sintomi dell'atrofia vaginale dovuti alla carenza di estrogeni nelle donne in post-menopausa.

Il dispositivo vaginale Estring è un anello vaginale che rilascia circa 7,5 microgrammi di 17 β -estradiolo nelle 24 ore per 3 mesi. Estring è adatto solo al trattamento dei disturbi urogenitali dovuti alla carenza di estrogeni. Il profilo farmacocinetico dimostra che il dispositivo non è adatto per il trattamento di disturbi della post-menopausa che richiedano una dose di estrogeno attivo a livello sistemico (es. sintomi vasomotori), né per la prevenzione dell'osteoporosi.

Il principio attivo, il 17 β -estradiolo sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. L'estradiolo rilasciato dall'anello vaginale rimpiazza la perdita di produzione estrogenica nelle donne in menopausa e allevia i sintomi della menopausa. Agisce a livello locale ripristinando il pH della vagina ed eliminando o riducendo i sintomi e i segni della carenza di estrogeni a livello urogenitale della post-menopausa.

È probabile che Estring incrementi le concentrazioni target di estradiolo a livello locale mantenendo molto basse e stabili le concentrazioni plasmatiche sistemiche. I dati degli studi clinici per periodi superiori ai 2 anni sono limitati, perciò la durata massima raccomandata per la terapia continuativa è di 2 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche dell'estradiolo negli esseri umani sono ben note e dipendono in gran parte dall'entità della captazione dell'estradiolo da parte della

circolazione sistemica. Sono quindi le caratteristiche di rilascio del dispositivo vaginale a determinare gli effetti clinici di Estring.

Assorbimento

Dopo un breve picco iniziale, il rilascio di estradiolo da Estring è costante (7,5 microgrammi/24 h), per almeno 90 giorni, in base alla legge della diffusione di Fick. Conseguentemente al rilascio iniziale, quando la paziente applica il primo anello in una vagina atrofica mai trattata in precedenza, i livelli plasmatici di picco dell'estradiolo raggiungono circa 55 pg/ml (C_{max}) entro 3 ore (T_{max}). Il picco iniziale si disperde rapidamente e le concentrazioni plasmatiche dell'estradiolo tornano ai livelli della postmenopausa (definiti come <20 pg/ml) entro 4 ore, raggiungendo un livello costante di circa ≤ 10 pg/ml entro 2-3 giorni. Questo livello viene mantenuto per i 90 giorni di durata del trattamento ed è inferiore ai livelli sierici di estradiolo che si osservano abitualmente con l'utilizzo della terapia estrogenica transdermica (circa 40-70 pg/ml). Non sono disponibili dati sulla biodisponibilità assoluta di estradiolo da Estring.

Distribuzione

La distribuzione degli estrogeni esogeni è simile a quella degli estrogeni endogeni. È noto che gli estrogeni liberi circolanti modulano la risposta farmacologica. Gli estrogeni circolano nel sangue legati alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) e all'albumina. Esiste un equilibrio dinamico tra le forme coniugata e non coniugata di estradiolo ed estrone, con la possibilità di una rapida interconversione.

Biotrasformazione

Il metabolismo dell'estradiolo avviene principalmente nel fegato. I principali metaboliti sono estriolo, estrone e i rispettivi coniugati. L'emivita plasmatica dell'estradiolo è di 1-2 ore. La clearance metabolica plasmatica è compresa tra 450 e 625 ml/min/m². I metaboliti sono escreti prevalentemente per via renale come glucuronidi e solfati. Inoltre gli estrogeni sono sottoposti a circolazione enteroepatica. Il rilascio degli estrogeni a livello vaginale evita il metabolismo di primo passaggio e l'assorbimento sistemico è limitato.

Eliminazione

L'escrezione urinaria dell'estradiolo totale nelle urine delle 24 ore, a 4 e 12 settimane dall'applicazione di un anello vaginale a base di estradiolo in uno studio di fase 1 è stata rispettivamente di $7,23 \pm 4,82$ nmoli e di $8,20 \pm 5,45$ nmoli.

Linearità/Non linearità

In seguito all'applicazione di un anello vaginale contenente dosi da 2 a 400 mg, l'estradiolo segue una cinetica lineare apparente per concentrazioni sistemiche fino a 550 pmoli/l.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo di tossicità dell'estradiolo è ben noto. Non esistono dati preclinici rilevanti ai fini della prescrizione, in aggiunta a quelli già inclusi in altri paragrafi del RCP.

Studi sull'elastomero di silicone hanno indicato che non è tossico negli studi in vitro e che è apirogeno, non irritante e non sensibilizzante nei test a breve termine in vivo. L'impianto a lungo termine dell'elastomero di silicone ha indotto una reazione d'incapsulamento uguale o inferiore al controllo negativo (polietilene). Con l'elastomero di silicone non è stata osservata alcuna reazione tossica né formazione di tumore.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Elastomero di silicone Q7-4735 A
Elastomero di silicone Q7-4735 B
Silicone liquido
Solfato di bario

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni anello è confezionato singolarmente in una bustina rettangolare sigillata a caldo costituita da (dall'esterno all'interno): poliestere/alluminio/polietilene a bassa densità. Ogni bustina è dotata, su un lato, di un'incisione per l'apertura a strappo ed è confezionata in una scatola di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Dopo l'uso l'anello contiene ancora un po' del principio attivo ormonale, che può essere nocivo per l'ambiente. Perciò l'anello usato deve essere inserito nella bustina originale o in una busta di plastica che sarà sigillata e gettata via in sicurezza. Gli anelli usati non devono essere gettati nel water né smaltiti utilizzando sistemi di eliminazione dei residui liquidi. Il medicinale utilizzato o non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia Srl, Via Isonzo 71, 04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042840013 - "7,5 Microgrammi/24 Ore Dispositivo Vaginale" 1 Dispositivo In Bustina Pe/Al/Ldpe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 dicembre 2013

Data del rinnovo più recente: 10 luglio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco